



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/12, 9/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/07355</p> <p>(43) 国際公開日 1999年2月18日 (18.02.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03576</p> <p>(22) 国際出願日 1998年8月11日 (11.08.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/217749 1997年8月12日 (12.08.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 猪狩康孝 (IGARI, Yasutaka) [JP/JP] 〒658-0015 兵庫県神戸市東灘区本山南町5丁目4番25-503号 Hyogo, (JP)</p> <p>鈴木麻之 (SUZUKI, Yasuyuki) [JP/JP] 〒663-8113 兵庫県西宮市甲子園口3丁目20番7-503 Hyogo, (JP)</p> <p>豊田 繁 (TOYODA, Shigeru) [JP/JP] 〒666-0033 兵庫県川西市栄町27番地5-106 Hyogo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外 (ASAHINA, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開; 補正書受領の際には再公開される。</p>
<p>(54) Title: IDEBENONE-CONTAINING PREPARATION FOR PERCUTANEOUS ADMINISTRATION</p> <p>(54) 発明の名称 イデベノン含有経皮投与製剤</p> <p>(57) Abstract An idebenone-containing preparation for percutaneous administration which is effective in the prevention and treatment of dementia and is useful for efficiently and easily administering idebenone.</p>		

(57)要約

本発明のイデベノンを含む痴呆症予防および治療用経皮投与製剤は、イデベノンの効率的かつ簡便な投与製剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	CM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	CN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	CW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア	TR	トルコ
BJ	ベナン	CR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

## 明 細 書

## イデベノン含有経皮投与製剤

5    技術分野

本発明は、イデベノンを含む痴呆症予防および治療用経皮投与製剤に関する。

背景技術

- 10    老人人口の増加はガン、各種の成人病および中枢性疾患の増加を伴い、大きな社会問題となっている。とりわけ、中枢性疾患である痴呆症の患者をいかに治療するかは真に急務の課題である。痴呆症患者、特にアルツハイマー型痴呆症（以下、アルツハイマー病と称することもある）患者の治療方法、あるいは痴呆症進展抑制方法等に関しては、これまで十分満足できる有効な手段は見い
- 15    出されていない。

- イデベノンは、免疫促進作用、脳を始めとする生体内の組織代謝賦活作用を有し、脳梗塞や脳出血の後遺症に併う慢性脳循環障害による意欲低下、情緒障害、言語障害あるいは、脳血管障害による神経症状、記憶や学習の障害の改善薬として報告されている。また、ミトコンドリア電子伝達系に作用することにより、過酸化脂質の生成を抑制し、ミトコンドリア機能低下、エネルギー代謝低下、ひいては神経機能低下を防止すると考えられている。また、その抗酸化作用により生体内で常時産生されている活性酸素種（ROS）を消去し、ROSが関与すると考えられている脳内老人斑形成、神経原繊維変化ひいては神経細胞死を抑制することによりアルツハイマー型痴呆症を予防治療すると考えら
- 20    れている（Biochem. Biophys. Res. Commun. 125巻, 1046-1052頁, 1984年, J. Pharmacol. Exp. Ther., 260巻, 1132-1140頁, 1989年）。
- 25    特開平3-81218号公報（USP 5,059,627）および特開平7-61923号公報（EP-A-629400）には、アルツハイマー型老年期痴呆症の治療剤として、イデベノンが有効であることが記載されている。前者

ではイデベノンの投与量が成人1人当たり1日につき0.1mg～500mgと記載されている。また、後者ではイデベノンを成人1人当たり1日につき150mg以上の高用量を投与することが記載されている。更に、Arch. Gerontol. Geriatr., 15巻, 1992年 第249-259頁には、アルツハイマー型老年期痴呆患者にイデベノンを成人1人当たり1日につき90mgを投与することにより、その有効性が確認されたことが記載されている。

一般に、痴呆症の予防および治療においては長期間にわたる継続的な経口投薬が必要である。例えば、ごく初期のアルツハイマー型痴呆症の患者においては、症状がほとんど出ていないにもかかわらず一日2ないし3回の服用を継続しなければならず、また、症状が顕在化している患者においては患者本人が経口剤の服用を規則的に継続することは難しくなり、このため介護者が患者に服用を継続させるには多大な労力を要し、コンプライアンスの低下の要因となっている。

一方、特開平4-99719号公報には、脂肪酸、その誘導体および動植物性油脂からなる群から選ばれた少なくとも1種と多価アルコールと水とからなる外用貼付剤用基剤を用いて種々の薬剤の外用貼付剤を調製することが記載されている。しかし、痴呆症予防治療薬、とりわけイデベノンへの応用が好ましい結果をもたらすことについての記載はない。

また、特開平1-279818号公報には、イデベノンを含有してなる白髪黒化剤の製剤例として、イデベノンを含有するカーボワックス軟膏、白色ワセリン軟膏およびクリーム剤が記載されている。

しかしながら、イデベノンの対象疾患および剤形について種々報告されているものの、各疾患について最適の剤形は知られておらず、特に痴呆症に対して、吸収率、安定性、毒性、患者への負担、投与の容易性、工業的製造等を考慮した場合に、医薬として臨床上適用可能で優れた効果を有する製剤は未だ得られていない。本発明は、脳神経疾患薬として優れた作用を示すイデベノンの臨床上有用な投与法およびそれに適した製剤をはじめて提供するものである。

#### 発明の開示

本発明者らは、イデベノンの効率的で簡便な投与形態を探索すべく鋭意努力した結果、痴呆症の予防治療用に経皮投与製剤を初めて製造したところ、意外にも優れた安定性を有し、接触感もよく適用が容易であり、イデベノンが効率的に吸収され、安全かつ患者のコンプライアンスも達成され得る等の臨床上の  
5 医薬として優れた性質を有することを見だし、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- (1) イデベノンを含む痴呆症予防および治療用経皮投与製剤、
- (2) 痴呆症がアルツハイマー型痴呆症である前記(1)記載の製剤、
- 10 (3) 貼付剤である前記(1)記載の製剤、
- (4) パッチ剤である前記(1)記載の製剤、
- (5) テープ剤である前記(1)記載の製剤、
- (6) 1ないし7日毎に1回投与する前記(1)記載の製剤、
- (7) 1日に1回投与する前記(1)記載の製剤、
- 15 (8) イデベノンの配合量が製剤全重量の約0.1ないし約20重量%である前記(1)記載の製剤、
- (9) イデベノンの配合量が製剤全重量の約1ないし約10重量%である前記(1)記載の製剤、
- (10) イデベノンの配合量が約0.3ないし約50mg/cm<sup>2</sup>である前記
- 20 (3)記載の貼付剤、
- (11) イデベノンの配合量が約0.4ないし約20mg/cm<sup>2</sup>である前記(3)記載の貼付剤、
- (12) イデベノンの投与量が約0.3ないし約1000mg/回である前記(1)記載の製剤、
- 25 (13) イデベノンの投与量が約1ないし約500mg/回である前記(1)記載の製剤、
- (14) イデベノンの投与量が約2ないし約200mg/回である前記(1)記載の製剤、
- (15) イデベノンを痴呆症予防および治療剤として経皮投与する方法、およ

び

(16) 痴呆症予防および治療用経皮投与製剤を製造するためのイデベノンの使用等に関する。

5 発明を実施するための最良の形態

イデベノンは、6-(10-ヒドロキシデシル)-2,3-ジメトキシ-5-メチル-1,4-ベンゾキノンの一般名であり、特開昭56-97223号、特公昭62-3134号公報等に記載の公知化合物である。

イデベノンは、例えば特開昭51-128932号、同63-264436号、同56-7734号、同56-147746号公報などに記載の方法またはそれに準じる方法により製造することができる。

本発明の製剤は、経皮的に活性成分を投与し得る製剤で目的の効果を達成できれば、いずれの形態でもよく、塗布剤、貼付剤などが挙げられる。

15 該「塗布剤」は、液状または半固形状で一定の形態を有さず、1回の投与量が自由に調節でき、皮膚上に塗布することを特徴とする投与剤形を総称し、例えば、軟膏剤（クリーム剤も含む）、ローション剤（懸濁剤、乳剤も含む）、液剤、噴霧剤などが挙げられる。

20 該「貼付剤」は、一定の形状を有し、1回の投与量が規定可能な経皮投与剤形を総称し、例えば、パッチ剤、硬膏剤、テープ剤等が挙げられる。該パッチ剤は貼付面上薬物保持層と粘着層が別々に配置されたものを示し、該テープ剤は薬物保持層と粘着層が均一に混合されたものを示す。

本発明の製剤として、好ましくは、投与量のコントロール等の点から貼付剤等である。さらに好ましくはパッチ剤、テープ剤等である。

25 本発明の製剤が例えばパッチ剤である場合、好ましい態様は、イデベノン、溶剤（好ましくはエタノール）、基剤（好ましくは高級（C<sub>12-22</sub>）脂肪酸アルコール、さらに好ましくはステアリルアルコール）および保湿剤（好ましくはプロピレングリコール）を含むパッチ剤である。イデベノンの配合量は5ないし10重量部が好ましい。溶剤の配合量は10ないし20重量部が好ましい。基剤の配合量は20ないし35重量部が好ましい。保湿剤の配合量は20ない

し 3 5 重量部が好ましい。

本発明の製剤が例えばテープ剤である場合、好ましい態様は、イデベノン、  
基剤（好ましくは高級（ $C_{12-22}$ ）脂肪酸アルコール、さらに好ましくはステア  
リルアルコール）、保湿剤（好ましくはプロピレングリコール）および接着剤  
5 を含むテープ剤である。イデベノンの配合量は 5 ないし 1 0 重量部が好ましい。  
基剤の配合量は 2 0 ないし 3 0 重量部が好ましい。保湿剤の配合量は 2 0 ない  
し 3 0 重量部が好ましい。接着剤の配合量は 2 0 ないし 3 0 重量部が好ましい。

本発明の製剤は、自体公知の方法、例えば日本薬局方に記載の方法またはそ  
れに準じた方法に従って製造することができる。以下に具体例を挙げる。

10 「塗布剤」（例、軟膏剤、ローション剤、液剤、噴霧剤等）は、製剤分野に  
おいて自体公知の溶剤、懸濁化剤、乳化剤、噴射剤、基剤などとともにイデベ  
ノンを配合し、常法に従って製造することができる。必要により経皮吸収調節  
成分、保湿剤、防腐剤、炎症防止剤などを配合してもよい。

上記「溶剤」とは、「軟膏剤」、「ローション剤」、「液剤」、「噴霧剤」  
15 を構成する液状成分であり、特に水溶性溶媒と定義される。具体的には水、低  
級アルコール（例、エタノール等）、炭素数 2～5 のアルカンジオール（例、  
グリセリン等）、炭素数 2～5 のアルカントリオール（例、プロピレングリコ  
ール等）などが挙げられる。これらは単独または 2 種以上併用してもよい。該  
「溶剤」の製剤中の配合量は、0～9 0 % 程度である。

20 上記「懸濁化剤」とは、「噴霧剤」および「ローション剤」に含まれる「懸  
濁剤」に主に配合され、分離した 2 相の液体（例、水およびミリスチン酸イソ  
プロピル等）を振とうにより混合した場合、一時的に均一な状態を保たせる働  
きのある成分およびその油相を形成する脂溶性溶媒を示す。該「成分」（前者）  
としては、例えば、ゲル化成分（例、アルギン酸ナトリウム、乾燥水酸化アル  
25 ミニウムゲル、カンテン等）、増粘剤（例、キサンタンガム、ローカストビー  
ガム等）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロー  
ス、界面活性剤（例、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオ  
キシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステ  
ル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキ

ルアリールエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ブロックポリマー型非イオン性界面活性剤（プルロニック L-62, L-64, F-68）などの非イオン性界面活性剤；ソディウムラウリルスルフェイト（SLS）等のイオン性界面活性剤）などが挙げられ、製剤中の配合量は、0～50％程度である。該「脂溶性溶媒」（後者）としては、例えば高級脂肪酸アルコール（例、セタノール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オレイルアルコール等）、高級脂肪酸エステル（例、ミリスチン酸イソプロピル、トリ（カプリル酸、カプリン酸）グリセリド等）、油脂類（例、大豆レシチン、カルナウバロウ、サラシミツロウ、オリーブ油、ナタネ油等）などが挙げられ、これらは単独または2種以上を併用してもよい。該「脂溶性溶媒」の製剤中の配合量は、0～80％程度である。

上記「乳化剤」は、一部懸濁化剤と共通するが、「噴霧剤」、「軟膏剤」に含まれる「クリーム剤」、「ローション剤」に含まれる「乳剤」等に主に配合され、相溶性の低い2相の液体（例、水およびミリスチン酸イソプロピル等）を製造時から使用期限までエマルジョンを構成して均一な状態を保たせる働きのある成分およびその油相を形成する脂溶性成分を示す。具体例としては、ゲル化成分（例、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、乾燥水酸化アルミニウムゲル等）、増粘剤（例、カードラン、カンテン、ムチン、ゼラチン、ペクチン、カラギーナン、キチン、キトサン、ローカストビンガム、トラガントガム、キサンタンガム、プルラン、スクラルフェート等）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、高級アルコール（例、セタノール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オレイルアルコール等）、高級脂肪酸エステル（例、ミリスチン酸イソプロピル、トリ（カプリル酸、カプリン酸）グリセリド等）、油脂類（例、大豆レシチン、セタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、カルナウバロウ、サラシミツロウ等）、界面活性剤（例、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ブロックポリマー型非イ



オン性界面活性剤（プルロニック L-62, L-64, F-68）などの非イオン性界面活性剤；ソディウムラウリルスルフェイト（SLS）などのイオン性界面活性剤）などが挙げられ、これらの成分は単独または2種以上併用してもよい。該「乳化剤」の製剤中の配合量は、0～70%程度である。

- 5 上記「噴射剤」は、「噴霧剤」に主に配合され、沸点が常温以下でスプレーなどの装置に高圧充填され、その圧力により中身を噴射させることができる成分の総称で、別名“プロペラント”と呼ばれるものである。具体例としては、フロン（例、フレオン11、フレオン12、フレオン113など）、代替フロン、液化石油ガス、二酸化炭素などが挙げられ、これらは単独または2種以上併用しても構わない。該「噴射剤」の製剤中の配合量は、0～99%程度である。また、噴射剤（プロペラント）を用いずに、機械的に空気を吸入排出することにより噴霧剤を製造することもできる。

- 15 上記「基剤」は、イデベノン製剤内に溶解または均一に分散することを目的に上記塗布剤に配合され、固形剤における賦形剤的役割を持つものの総称である。以下、具体例として、軟膏用基剤、ローション剤および噴霧剤用基剤を挙げる。

- 「軟膏剤の基剤」としては、例えばワセリン、固形パラフィン、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、固形パラフィン、流動パラフィン、ラノリン、高級脂肪酸アルコール（例、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール等）、  
20 高級脂肪酸（例、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等）、脂肪酸エステル（例、サラシミツロウ、ミツロウ、鯨ロウ、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリド等）、脂質類（例、大豆レシチン、ジパルミトイルフォスファチジルコリン、ジステアリルフォスファチジルコリン等）、シリコン油などの油性基剤；  
25 水、マクロゴール類（例、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール4000、マクロゴール6000等）、炭素数2～5のアルカンジオール（例、グリセリン等）、炭素数2～5のアルカントリオール（例、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリアクリル酸（P

AA)、カルボキシビニルポリマー、高吸水性樹脂(例、PVAとPAAのブロックポリマー(例、住友化学社製 スミカゲル SP-510等)等)などの水性基剤が挙げられる。これらは単独または2種以上併用されてもよく、最終製剤では半固形状を呈すればよい。該「軟膏剤の基剤」の製剤中の配合量は、0~9  
5 9%程度である。

「ローション剤の基剤」および「噴霧剤の基剤」の「基剤」としては、例えば、水、低級アルコール(例、エタノール等)、炭素数2~5のアルカンジオール(例、グリセリン等)、液状エステル(例、ミリスチン酸イソプロピル、トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリド等)、液状油脂類(例、オリーブ  
10 油、液体ラノリン、流動パラフィン等)などが挙げられ、これらは単独または2種以上併用してもよく、最終製剤では液状を呈するものであればよい。該「ローション剤の基剤」および「噴霧剤の基剤」の製剤中の配合量は、それぞれ0~99%程度である。

「液剤の基剤」としては、例えば、水、低級アルコール(例、エタノール等)、  
15 炭素数2~5のアルカンジオール(例、グリセリン等)などが挙げられ、これらは単独または2種以上併用してもよく、最終製剤では水溶性液状を呈するものであればよい。該「液剤の基剤」の製剤中の配合量は、0~99%程度である。

上記「経皮吸収調節成分」は、皮膚表面、主に角質層に作用して薬物の吸収  
20 性を促進させる目的で配合される。具体例としては、リン脂質(例、レシチン等)、固形パラフィン、ミツロウ、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油、ラノリン、ワセリン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、グリセリン脂肪酸エステル、コレステロール、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、シリコン樹脂、低級ア  
25 ルコール(例、エタノール、イソプロピルアルコール等)、炭素数6~20の脂肪族カルボン酸(例、カブロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アラキドン酸等)およびその塩、炭素数6~20の脂肪族アルコール(例、n-オクチルアルコール、n-セチルアルコール等)、炭素数2~20の脂肪族アルコールと炭素

数 6 ～ 20 の脂肪族カルボン酸とのエステル体（例、ミリスチン酸イソプロピル等）、炭素数 2 ～ 20 の脂肪族アルコールと炭素数 2 ～ 5 のアルカンジオール（グリセリン等）とのエステル（例、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリド等）、炭素数 2 ～ 5 のアルカンジオール（例、グリセリン等）、炭素数  
5 2 ～ 5 のアルカントリオール（例、プロピレングリコール等）、ピロリドン誘導体（例、N-メチルピロリドン等）、d-リモネン、l-メントール、界面活性剤（例、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアール  
10 ールエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ブロックポリマー型非イオン性界面活性剤（プルロニック L-62, L-64, F-68）などの非イオン性界面活性剤；ソディウムラウリルスルフェイト（SLS）などのイオン性界面活性剤）などが挙げられ、これらは単独または 2 種以上併用してもよい。該「経皮吸収調節成分」の製剤中の配合量は、0 ～ 80 % 程度である。

15 上記「防腐剤」としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、エタノール、エデト酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、サリチル酸、サリチル酸塩、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、フェノール、ベンジル  
20 アルコール、ホウ酸、ホウ砂、l-メントールなどが挙げられ、これらは単独または 2 種以上併用してもよい。該「防腐剤」の製剤中の配合量は、0 ～ 20 % 程度である。

上記「保湿剤」としては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、尿素、アミノ酸（例、l-プロリン等）などが挙げられ、これらは単独または 2  
25 種以上併用してもよい。該「保湿剤」の製剤中の配合量は 0 ～ 50 % 程度である。

上記「炎症防止剤」としては、例えば、グリチルレチン酸、ジフェンヒドラミンなどが挙げられ、これらは単独または 2 種併用してもよい。該「炎症防止剤」の製剤中の配合量は 0 ～ 10 % 程度である。

前記「貼付剤」（例、パッチ剤、硬膏剤、テープ剤等）は、イデベノンに基剤、乳化剤、経皮吸収調節成分、防腐剤、保湿剤、炎症防止剤、粘着剤などを用いて適当な担持体（バックング）に吸収または付着させて、さらに必要に応じて製剤からの薬物放出を制御する目的で放出制御膜を配し常法に従い製造することができる。また、必要に応じ、イデベノンをあらかじめ溶剤で溶解、分散しておいてもよい。

上記「基剤」は、イデベノンを製剤内に溶解または均一に分散することを目的に上記貼付剤に配合され、固形剤における賦形剂的役割を持つものの総称である。以下、具体例を挙げる。

「貼付剤の基剤」としては、例えば、ワセリン、固形パラフィン、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、流動パラフィン、ラノリン、高級脂肪酸アルコール（例、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール等）、高級脂肪酸（例、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等）、脂肪酸エステル（例、サラシミツロウ、ミツロウ、鯨ロウ、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリド等）、脂質類（例、大豆レシチン、ジパルミトイルフォスファチジルコリン、ジステアリルフォスファチジルコリン等）、シリコン油などの油性基剤；例えば、水、マクロゴール類（例、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール4000、マクロゴール6000等）、炭素数2～5のアルカンジオール（例、グリセリン等）、炭素数2～5のアルカントリオール（例、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリアクリル酸（PAA）、カルボキシビニルポリマー、高吸水性樹脂（例、PVAとPAAのブロックポリマー（例、住友化学社製 スミカゲル SP-510等）等）などの水性基剤などが挙げられ、これらは単独または2種以上併用してもよく、最終製剤では半固形状を呈するものであればよい。このうち好ましくは油性基剤である。さらに好ましくは脂肪族アルコール、脂肪酸エステルなどである。該「基剤」の製剤中の配合量は、0～99%程度である。

上記「乳化剤」としては、相溶性の低い2相の液体（例、水およびミリスチ

- ン酸イソプロピル等)を製造時から使用期限までエマルジョンを構成して均一な状態を保たせる働きのある成分およびその油相を形成する脂溶性成分が挙げられ、例えば、ゲル化成分(例、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、乾燥水酸化アルミニウムゲル、カンテン等)、増粘剤(例、カードラン、
- 5 カンテン、ムチン、ゼラチン、ペクチン、カラギーナン、キチン、キトサン、ローカストビンガム、トラガントガム、キサンタンガム、プルラン、スクラルフェート等)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、高級アルコール(例、セタノール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オレイルアルコール等)、高級脂肪酸エステル(例、ミリスチン
- 10 酸イソプロピル、トリ(カプリル酸、カプリン酸)グリセリド等)、油脂類(例、大豆レシチン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、カルナウバロウ、サラシミツロウ等)、界面活性剤(例、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレン
- 15 アルキルアリールエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ブロックポリマー型非イオン性界面活性剤(プルロニック L-62, L-64, F-68)などの非イオン性界面活性剤;ソディウムラウリルスルフェイト(SLS)などのイオン性界面活性剤)などが挙げられる。これらは単独または2種以上併用してもよい。該「乳化剤」の製剤中の配合量は、0~90%程度である。
- 20 上記「経皮吸収調節成分」は、皮膚表面、主に角質層に作用して薬物の吸収性を促進させる目的で配合される成分であり、例えば、リン脂質(例、レシチンなど)、固形パラフィン、ミツロウ、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油、ラノリン、ワセリン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、グリセリン脂肪酸エステル、コレステロール、カーボポール、
- 25 カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、シリコン樹脂、低級アルコール(例、エタノール、イソプロピルアルコール等)、炭素数6~20の脂肪族カルボン酸(例、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アラキドン酸等)およびその塩、炭素数6~20の脂肪族アルコール(例、n-オクチル

- アルコール、*n*-セチルアルコール等)、炭素数2~20の脂肪族アルコールと炭素数6~20の脂肪族カルボン酸とのエステル体(例、ミリスチン酸イソプロピル等)、炭素数2~20の脂肪族アルコールと炭素数2~5のアルカンジオール(グリセリン等)とのエステル(例、トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリド等)、炭素数2~5のアルカンジオール(例、グリセリン等)、炭素数2~5のアルカントリオール(例、プロピレングリコール等)、ピロリドン誘導体(例、*N*-メチルピロリドン等)、*d*-リモネン、1-メントール、界面活性剤(例、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ブロックポリマー型非イオン性界面活性剤(プルロニック L-62, L-64, F-68)などの非イオン性界面活性剤; ソディウムラウリルスルフェイト(SLS)などのイオン性界面活性剤)などが挙げられ、これらは単独または2種以上併用してもよい。該「経皮吸収調節成分」の製剤中の配合量は、0~80%程度である。

- 上記「防腐剤」としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、エタノール、エデト酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、サリチル酸、サリチル酸塩、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、フェノール、ベンジルアルコール、ホウ酸、ホウ砂、1-メントールなどが挙げられ、これらは単独または2種以上併用してもよい。該「防腐剤」の製剤中の配合量は、0~20%程度である。

- 上記「保湿剤」としては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、尿素、アミノ酸(例、1-プロリン等)などが挙げられ、これらは単独または2種以上併用してもよい。このうち、好ましくはプロピレングリコールである。該「保湿剤」の製剤中の配合量は、0~50%程度である。

上記「炎症防止剤」としては、例えば、グリチルレチン酸、ジフェンヒドラミンなどが挙げられ、これらは単独または2種併用してもよい。該「炎症防止

剤」の製剤中の配合量は、0～10%程度である。

上記「粘着剤」としては、例えば、アクリル系接着剤（例、2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、エチルアクリレート、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート、アクリル酸の少なくとも2種の共重合体（例、日本カーバイド社製 PE-300等）等）、天然および合成ゴム（例、ポリイソブチレン（PIB）、ネオプレン、ポリブタジエン、ポリイソプレン等）、ポリシロキサン、ポリウレタン、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（SIS）、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体（SBS）などが挙げられ、これらは単独または二種以上を併用してもよい。例えば、PIBとSISとを組み合わせ用いてもよく、これらの配合比は1：1～1：4が好ましい。該「粘着剤」のテープ剤中の配合量は、0～70%程度である。

上記「担持体」としては、例えば、高分子膜（例、ポリエチレン、酢酸ビニル共重合体、ポリエチレンフタレート等）、織布、不織布、紙、アルミニウム箔などが挙げられる。該「高分子膜」が透明な場合、イデベノンの色（黄褐色）の変化が直接確認でき、かつ、皮膚障害などの理由でイデベノンが吸収されない場合は直接確認し、製剤の貼り換えを行うなど、予防治療をより確実に実施することができる。該「高分子膜」が着色されている場合、例えば肌色（人種によって適宜選択すればよい）に近い色で着色されている場合、イデベノンの色をマスクすることができ、かつ、薬物治療中であることを周囲の人に覺られないという利点が挙げられる。

上記の「放出制御膜」としては、例えば多孔質ポリエチレン膜（例、旭化成社製 Hipore等）、多孔質ポリプロピレン膜（例、ポリプラスチック社製 Duragard等）などが挙げられる。

上記「貼付剤の溶剤」としては、例えば水、低級アルコール（例、エタノール等）、炭素数2～5のアルカンジオール（例、グリセリン等）、炭素数2～5のアルカントリオール（例、プロピレングリコール等）などが挙げられる。これらは単独または2種以上併用してもよい。このうち好ましくはエタノール、プロピレングリコール、グリセリンなどが挙げられる。該「溶剤」の製剤中の配合量は、0～90%程度である。

上記の配合成分を用いて製造される「テープ剤」および「パッチ剤」は非水系であってもよく、含水系であってもよい。好ましくは非水系テープ剤または非水系パッチ剤である。

本発明の製剤の好ましい製造法としては、例えば、イデベノンをプロピレングリコールなどの溶剤に溶解または均一に分散し、次いでステアリルアルコールなどの基剤と混合し、膏体を得る。防腐剤、保湿剤などの添加物は必要に応じ、基剤混合前に溶剤に加える。本発明の製剤がパッチ剤の場合は、(1) 得られた膏体を一定の厚さに延ばしながら、必要に応じ不織布に塗り込み、その後、ポリエステルフィルムなどのバックングに転着する。次に、得られた転着物を、接着成分があらかじめコーティングされた一回り大きめのポリエステルフィルムに貼り付ける、または(2) 得られた膏体を、あらかじめ接着成分がコーティングされたポリエステルフィルムなどのバックングの一部に転着して製造する。本発明の製剤がテープ剤の場合、得られた膏体にポリアルキルビニルエーテルなどの接着成分を加え均一に混合し、一定の厚さにのばしながら、ポリエステルフィルムなどのバックングに転着する。該膏体がゾル状で形態維持が困難な場合、不織布などの支持体に塗布または染み込ませてからバックングに転着してもよい。

本発明の製剤が、パッチ剤またはテープ剤の場合、これらは使用前に目的が達成される適当な大きさに裁断して使用してもよい。

本発明に用いられるイデベノンの製剤中の配合量は、所望の薬理効果を発揮できる量であれば特に制限はないが、例えば製剤全重量の約0.1～約60重量%、好ましくは約0.1～約20重量%、より好ましくは約1～約10重量%である。本発明の製剤が貼付剤の場合、イデベノンの単位面積当たりの配合量は、例えば約0.1～約200mg/cm<sup>2</sup>、好ましくは約0.3～約50mg/cm<sup>2</sup>、さらに好ましくは約0.4～約20mg/cm<sup>2</sup>である。

本発明の製剤の身体の皮膚（粘膜も含む）への適用は、患者の症状などによって異なるが、成人に対するアルツハイマー型痴呆症予防治療剤として投与する場合、イデベノンとして約0.3～約1000mg/回、好ましくは約1～約500mg/回、さらに好ましくは約2～約200mg/回である。投与回



数は、例えば1～7日毎に1回、好ましくは1日1回投与（貼布、塗布、噴霧など）である。本発明の製剤の投与期間は、通常1ヶ月ないし5年であり、症状の進展を抑制するために、さらに長期間投与されることもある。好ましくは3ヶ月ないし4年、さらに好ましくは6ヶ月ないし2年である。かかる長期投与において、本発明の製剤は患者への負担を与えずに容易に投与できる。

本発明の製剤が、パッチ剤、テープ剤の場合、貼付に便利な大きさに裁断して、2枚以上を身体の同一箇所または別の場所に貼付してもよい。貼付する場所は特に限定されないが、体毛の少ない部位が好ましく、例えば、上腕部内側、背中、大腿部内側などに貼付する。このうち、背中部位がさらに好ましい。

また、本発明の製剤は、互いの薬効を減弱しない限り、イデベノンに加えて他の活性成分、例えば中枢神経性薬剤〔例、抗不安薬、睡眠導入剤、精神分裂病治療薬、パーキンソン氏病治療薬、抗痴呆薬（例、抗アセチルコリンエステラーゼ剤、脳循環改善薬、脳代謝賦活剤など）等〕、降圧剤、糖尿病治療薬、抗高脂血症薬などを適宜、適量組み合わせ併用してもよい。該その他の活性成分とイデベノンとを自体公知の手段に従って混合し、製剤として、あるいは別途、製剤化したものを、本発明の製剤と同様に同時にまたは時間差をおいて同一対象に投与してもよい。

本発明の製剤により、イデベノンはその薬効量が経皮吸収される。本発明においては、極めて毒性が低く、長期投与においても副作用あるいは毒性がほとんど見られない。従って、本発明の製剤は、アルツハイマー型痴呆症などの痴呆症の予防治療剤として用いられるほか、その他の脳神経系疾患、糖尿病（例、膵炎または膵臓障害による糖尿病等）、糖尿病性合併症（例、腎症、神経障害、網膜症、動脈硬化症、血栓症、白内障、虹彩炎等）、アレルギー症（例、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等）の予防治療剤として用いてもよく、哺乳動物（例、ヒト、サル、イヌ、ネコ、ラットなど）に安全に経皮投与することができる。イデベノンはミトコンドリア電子伝達系に作用することによって過酸化脂質生成抑制作用を有するため、過酸化脂質による皮膚障害の予防治療剤、皮膚の老化の予防治療剤、皮膚の皺形成の予防治療剤、日焼け治療剤、熱傷治療剤、ミトコンドリア脳筋症予防治療剤などとしても安全に経皮投与することができる。

本発明の製剤は、投与が簡便であるため、例えば初期の患者においては周囲の人に知られることなく、治療を継続することが可能であり、また、症状が顕在化している患者においては介護者が患者への投薬を容易に行なえ、しかも貼付状態を観察することにより、薬物治療が確実に実施されているか否かを容易に確認することができる。従って、医療機関、老人介護施設あるいは在宅治療における患者及びその介護者の負担を大幅に軽減することができる。

イデベノン消化管、肝臓で代謝を受けやすく、標的臓器である脳に有効量のイデベノンを送達するには、一般的に用いられている経口投与では必要投薬量が増大してしまう。また、ラットにおいて、経口投与後ピーク時の脳内および血漿中の未変化体の比率は約4%であるが、静脈内投与した場合、未変化体の脳への移行は速やかであり、投与後10分で同比率は約75%、30分で約18%であり、経口投与に比較して標的臓器である脳への薬物移行が効率的である。

従って、本発明の製剤では、消化管、肝臓における初回通過効果を回避できるため、投薬量の低減化が図れるのみならず、経皮投与をすることによりイデベノンを全身血流中に直接移行させることが可能になるため、静脈内投与と同様に脳への未変化体を効率良く送達することが可能になる。

イデベノンが錠剤として経口投与された場合、上記理由により全身血中に移行するイデベノン量は制限を受けることになり、イデベノンの投与量が増えるため、錠剤のサイズが大きくなる、または投与する錠剤数が増えるなどの不便が生じてくる。これに対し、本発明の製剤では投与量が少なく済み、かつ、イデベノンの投与量の調節が貼付面積で可能になり、また、大型の錠剤または複数の錠剤では燕下しにくい高齢の患者でも投薬が容易になる。

さらに、本発明の経皮投与製剤が投与された部分の皮膚に、一部の薬物（イデベノン）が貯留し、経皮投与製剤が除去された後も暫くは薬物が血流中に供給されるため、患者への投薬を忘れた場合でも薬物治療が継続される。

また、イデベノンが経口投与された場合、一般的に吸収ピークが存在し、投与毎に血中濃度が変動する。中枢神経系に作用するイデベノンの場合、ほぼ一定の血中イデベノン濃度を維持することにより、少ない投与量で強い薬効を得

ることができるが、本発明の製剤は、イデベノンをほぼ一定の速度で放出できることから、経口投与に比べて少ない投与量で強い薬効を有する製剤である。

以下に、実施例および実験例を示して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるべきものではない。

5

#### 実施例 1 (テープ剤)

	イデベノン	10 重量部
	ステアリルアルコール	30 重量部
	プロピレングリコール	30 重量部
10	ポリアルキルビニルエーテル	30 重量部

上記量のイデベノンおよびプロピレングリコールを混合後、ステアリルアルコールを加え、混合攪拌により均一な膏体を調製後、粘着成分のポリアルキルビニルエーテルと混合して均一な膏体とした。

- 15 得られた膏体をポリエステル製離型ライナーに厚さが  $100\ \mu\text{m}$  となるように塗布し、膏体層を形成後、ポリエステルフィルムに転着してイデベノン 10% (w/w) 配合貼付剤を得た。

#### 実施例 2 (テープ剤)

20	イデベノン	5 重量部
	エタノール	40 重量部
	水	10 重量部
	ミリスチン酸イソプロピル	20 重量部
	プロピレングリコール	5 重量部
25	ツイーン 80	10 重量部
	ポリアルキルビニルエーテル	10 重量部

上記量のイデベノンおよびエタノールを混合後、ミリスチン酸イソプロピル、プロピレングリコールを加え、さらに水およびツイーン 80 を加え、均一に混

合攪拌後、粘着成分のポリアルキルビニルエーテルと混合してほぼ均一な膏体とした。

得られた膏体をポリエステル製離型ライナーに厚さが100 $\mu$ mとなるように塗布し、膏体層を形成後、ポリエステルフィルムに転着してイデベノン5%  
5 (W/W)配合テープ剤を得た。

### 実施例3 (テープ剤)

	イデベノン	5 重量部
	エタノール	40 重量部
10	水	10 重量部
	ミリスチン酸イソプロピル	5 重量部
	グリセリン	30 重量部
	ポリアルキルビニルエーテル	10 重量部

15 上記量のイデベノンおよびエタノールを混合後、ミリスチン酸イソプロピルおよびグリセリンを加え、さらに水を加え、混合攪拌により均一な膏体を調製後粘着成分のポリアルキルビニルエーテルと混合して均一な膏体とした。

得られた膏体をポリエステル製離型ライナーに厚さが100 $\mu$ mとなるように塗布し、膏体層を形成後、ポリエステルフィルムに転着してイデベノン5%  
20 (W/W) 配合テープ剤を得た。

### 実施例4 (テープ剤)

	アガロース	1 重量部
	キサントガム	0.5 重量部
25	イデベノン	5 重量部
	エタノール	40 重量部
	水	10 重量部
	ミリスチン酸イソプロピル	5 重量部
	グリセリン	30 重量部

## ポリアルキルビニルエーテル 8.5重量部

- 上記量のイデベノンおよびエタノールを混合後、ミリスチン酸イソプロピル、グリセリン、アガロースおよびキサンタンガムに水を加えたものを混合攪拌後、
- 5 粘着成分のポリアルキルビニルエーテルと混合してほぼ均一な膏体とした。

得られた膏体をポリエステル製離型ライナーに厚さが100 $\mu$ mとなるように塗布し、膏体層を形成後、ポリエステルフィルムに転着してイデベノン5% (W/W) 配合テープ剤を得た。

## 10 実施例5 (テープ剤)

	(水相)	プロピレングリコール	15%
		スミカゲル NP-510	0.5%
		精製水	26.5%
15	(油相)	イデベノン	8%
		Tween 20	5%
		ミリスチン酸イソプロピル	10%
		スチレン-イソブレン	
		スチレンブロック共重合体 (SIS)	35%

- 20 プロピレングリコールを精製水に溶解し、スミカゲル NP-510を加えて水相とし、イデベノン、Tween 20、ミリスチン酸イソプロピルおよび粘着剤 (SIS) を混合して油相とした。先に得られた水相と油相とを十分に混合し、ポリエチレンシートに乾燥後の膏体の厚みが約100 $\mu$ mとなるように塗膏した後、80℃で5分間乾燥した。乾燥後セバレーターで覆い、イデベ
- 25 ノン配合テープ剤を製造した。

## 実施例6 (軟膏クリーム剤)

イデベノン	5%
トリ (カプリル酸/カプリン酸) グリセリド	40%

- |   |                        |             |
|---|------------------------|-------------|
|   | ソルビタン酸モノオレエート          | 1. 2 %      |
|   | ポリオキシエチレンソルビタン酸モノオレエート | 1. 8 %      |
|   | 1, 3-ブチレングリコール         | 10 %        |
|   | カルボキシビニルポリマー           | 0. 3 %      |
| 5 | パラオキシ安息香酸プロピル          | 0. 1 %      |
|   | パラオキシ安息香酸メチル           | 0. 1 %      |
|   | 1 N 水酸化ナトリウム           | 1. 25 ml    |
|   | 精製水                    | 加えて全量 100 % |
- 10 トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリドを80℃に加温し、イデベノンおよびソルビタン酸モノオレエートを溶解させたものを油相とした。精製水を80℃に加温し、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、ポリオキシエチレンソルビタン酸モノオレエート、1, 3-ブチレングリコールおよびカルボキシビニルポリマーを溶解したものを水相とした。水相を撹拌しながら油相を加え、撹拌したまま室温まで下げる。1 N 水酸化ナトリウムを加えて、イデベノン配合軟膏クリーム剤を製造した。
- 15

#### 実施例7（テープ剤）

- |    |                                |      |
|----|--------------------------------|------|
|    | イデベノン                          | 5 %  |
| 20 | ステアリルアルコール                     | 15 % |
|    | オレイン酸                          | 10 % |
|    | プロピレングリコール                     | 35 % |
|    | スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（S I S） | 35 % |
- 25 イデベノンおよびプロピレングリコールを80℃加温下混合し、ステアリルアルコールを溶解させ、撹拌しながら温度を下げた。50℃付近でオレイン酸およびS I Sを加えた。ポリエチレンシートに乾燥後の膏体の厚みが約100  $\mu$ mとなるように塗膏した後、室温で乾燥した。乾燥後セパレーターで覆い、イデベノン配合テープ剤を製造した。

## 実施例 8 (パッチ剤)

	アガロース	1. 5 重量部
	キサンタンガム	0. 5 重量部
5	イデベノン	5 重量部
	エタノール	4 0 重量部
	水	1 0 重量部
	ミリスチン酸イソプロピル	5 重量部
	グリセリン	3 8 重量部

10

上記量のイデベノンおよびエタノールを混合後、ミリスチン酸イソプロピル、グリセリン、アガロースおよびキサンタンガムに水を加えたものを混合攪拌してほぼ均一な膏体とした。

- 15 得られた膏体をポリエステル製離型ライナーに厚さが  $100\mu\text{m}$  となるように塗布し、膏体層を形成後、予め接着剤をコーティングしたポリエステルフィルム ( $5\text{cm}\times 5\text{cm}$ ) の糊代が  $5\text{mm}$  になるように転着してイデベノン 5% (W/W) 配合パッチ剤を得た。

## 実施例 9 (パッチ剤)

20	イデベノン	5 重量部
	エタノール	3 0 重量部
	ステアリルアルコール	4 0 重量部
	グリセリン	2 0 重量部
	マクロゴール 6 0 0 0	5 重量部

25

上記量のイデベノンおよびエタノールを混合後、ステアリルアルコール、グリセリンおよびマクロゴール 6 0 0 0 を加え混合攪拌してほぼ均一な膏体とした。

得られた膏体をポリエステル製離型ライナーに厚さが  $100\mu\text{m}$  となるよう

に塗布し、膏体層を形成後、予め接着剤をコーティングしたポリエステルフィルム（5 cm×5 cm）の糊代が5 mmになるように転着し、イデベノン5 %（W/W）配合パッチ剤を得た。

5 実施例 10（パッチ剤）

	イデベノン	5 重量部
	エタノール	30 重量部
	ステアリルアルコール	40 重量部
	グリセリン	20 重量部
10	マクロゴール 6000	5 重量部

上記量のイデベノンおよびエタノールを混合後、ステアリルアルコール、グリセリンおよびマクロゴール 6000 を加え混合攪拌してほぼ均一な膏体とした。

- 15 得られた膏体をポリエステル製離型ライナーに厚さが100  $\mu$ m となるように塗布し、膏体層を形成後、予め接着剤をコーティングしたポリエステルフィルム（5 cm×5 cm）の糊代が8 mmになるように転着してイデベノン5 %（W/W）配合パッチ剤を得た。さらに膏体面を覆い、糊代部の3 mmにかか
- 20 るように多孔質ポリエチレン膜（Hipore）を圧着し、イデベノン5 %（W/W）配合パッチ剤を得た。

実験例 1

7 週令雄性ラット（SD系）を、薬物投与実験前日夕方より絶食させて使用した。

- 25 実験前にペントバルビタールナトリウム（ソムノペンチル（Pitman-Moore 社（米国）製。65 mg/kg）を腹腔内投与し、ラットの腹部の毛をバリカンを用いて慎重に刈り、続いてシェーバー（BRAUN System 1-2-3, 型番 BS-5-424C, BRAUN, ドイツ）を用いて完全に除毛した。腹部を上向きにラットを固定台に（夏目製作所、東京）に固定し、除毛した腹部を70-80 %エタノール溶液（和光純



薬工業)を浸した脱脂綿で丹念に3回拭き、皮膚表面のアルコールが乾いた場合に、上記実施例4で得られた製剤(9平方センチメートル、4.5 mg イデベノンを含む)を貼付した。製剤の密着を確保するために布製包帯で固定した。

- 5 一定時間毎にラット尾部より採血を行い、除蛋白後血清中のイデベノン濃度を測定した。濃度測定はHPLC(逆相カラム(C18)、溶離液(25:75=水:アセトニトリル)、UV検出波長 280 nm)を用いた。

血清中にイデベノンが検出され、上記製剤から皮膚を経由して血液中に薬物が移行することが示された。

10 産業上の利用可能性

本発明の製剤は、アルツハイマー型痴呆症などの痴呆症予防治療剤などとして、ヒトなどの哺乳動物に安全に経皮投与することができる。

## 請求の範囲

1. イデベノンを含む痴呆症予防および治療用経皮投与製剤。
2. 痴呆症がアルツハイマー型痴呆症である請求項1記載の製剤。
- 5 3. 貼付剤である請求項1記載の製剤。
4. パッチ剤である請求項1記載の製剤。
5. テープ剤である請求項1記載の製剤。
6. 1ないし7日毎に1回投与する請求項1記載の製剤。
7. 1日に1回投与する請求項1記載の製剤。
- 10 8. イデベノンの配合量が製剤全重量の約0.1ないし約20重量%である請求項1記載の製剤。
9. イデベノンの配合量が製剤全重量の約1ないし約10重量%である請求項1記載の製剤。
- 10 10. イデベノンの配合量が約0.3ないし約50mg/cm<sup>2</sup>である請求項3記載の貼付剤。
- 15 11. イデベノンの配合量が約0.4ないし約20mg/cm<sup>2</sup>である請求項3記載の貼付剤。
12. イデベノンの投与量が約0.3ないし約1000mg/回である請求項1記載の製剤。
- 20 13. イデベノンの投与量が約1ないし約500mg/回である請求項1記載の製剤。
14. イデベノンの投与量が約2ないし約200mg/回である請求項1記載の製剤。
15. イデベノンを含む痴呆症予防および治療剤として経皮投与する方法。
- 25 16. 痴呆症予防および治療用経皮投与製剤を製造するためのイデベノンの使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/12, A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/12, A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-81218, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 5 April, 1991 (05. 04. 91) & US, 5059627, A	1-14, 16
A	JP, 7-61923, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 7 March, 1995 (07. 03. 95) & EP, 629400, A1	1-14, 16
A	JP, 56-97223, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 5 August, 1981 (05. 08. 81) & EP, 31727, A2 & US, 4436753, A	1-14, 16
A	EP, 561597, A1 (INDENA SPA), 22 September, 1993 (22. 09. 93) & JP, 6-40914, A & US, 5314906, A	1-14, 16
A	EP, 377520, A1 (ELAN CORP. PLC), 11 July, 1990 (11. 07. 90) & US, 5069904, A & JP, 2-225424, A	1-14, 16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 November, 1998 (27. 11. 98)

Date of mailing of the international search report  
15 December, 1998 (15. 12. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03576

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 15 falls under the category of methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39(iv) of the Regulations under the PCT,

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03576

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>8</sup> A61K31/12, A61K9/70		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>8</sup> A61K31/12, A61K9/70		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 3-81218, A (武田薬品工業株式会社) 5. 4月. 1991 (05. 04. 91) & US, 5059627, A	1-14, 16
A	JP, 7-61923, A (武田薬品工業株式会社) 7. 3月. 1995 (07. 03. 97) & EP, 629400, A1	1-14, 16
A	JP, 56-97223, A (武田薬品工業株式会社) 5. 8月. 1981 (05. 08. 81) & EP, 31727, A2 & US, 4436753, A	1-14, 16
A	EP, 561597, A1 (INDENA SPA) 22. 9月. 1993 (22. 09. 93) & JP, 6-40914, A & US, 5314906, A	1-14, 16
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
27. 11. 98	15.12.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信	4 C 9455
	電話番号 03-3581-1101 内線 3454	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 377520, A1 (ELAN CORP. PLC) 11.7月. 1990 (11.07.90) & US, 5069904, A & JP, 2-225424, A	1-14, 16

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲15は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39(iv)の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                                  は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                                  は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。